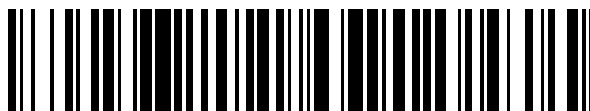


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 921**

51 Int. Cl.:

C08G 63/00 (2006.01)

A61L 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.03.2013** **PCT/US2013/028512**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.09.2013** **WO13138086**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2013** **E 13716872 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017** **EP 2825581**

54 Título: **Copolímeros absorbables segmentados, semicristalinos poli (lactida-co-epsilon-caprolactona)**

30 Prioridad:

12.03.2012 US 201213417810

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

04.08.2017

73 Titular/es:

ETHICON, INC. (100.0%)
PO Box 151 U.S. Route 22
Somerville, New Jersey 08876, US

72 Inventor/es:

ANDJELIC, SASA y
JAMIOLKOWSKI, DENNIS D.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 628 921 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

Copolímeros absorbables segmentados, semicristalinos poli (lactida-co-epsilon-caprolactona)**DESCRIPCIÓN****5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a novedosos copolímeros de bloque semicristalinos de lactida y *epsilon*-caprolactona para aplicaciones médicas absorbibles a largo plazo, en particular, suturas quirúrgicas y mallas de hernia. Un uso de los copolímeros de la presente invención es la fabricación de suturas quirúrgicas de monofilamento.

Antecedentes de la invención

Los poliésteres absorbibles sintéticos son bien conocidos en la materia. La bibliografía abierta y de patentes describe, particularmente, polímeros y copolímeros formados por glicolida, L(-)-lactida, D(+)-lactida, *meso*-lactida, *epsilon*-caprolactona, *p*-dioxanona y trimetilencarbonato.

Un aspecto muy importante de cualquier dispositivo médico bioabsorbible es la longitud de tiempo que sus propiedades mecánicas se conservan *in vivo*. Por ejemplo, en algunas aplicaciones quirúrgicas es importante mantener la fuerza durante un período considerable de tiempo para dar al cuerpo el tiempo necesario para curarse en el desempeño de su función deseada. Este tipo de situaciones de curación lenta incluyen, por ejemplo, pacientes diabéticos o zonas corporales que tiene poco riego sanguíneo o riego sanguíneo disminuido. Las suturas absorbibles a largo plazo son conocidas y se han hecho a partir de polímeros convencionales, principalmente de lactida. Entre los ejemplos se incluyen una sutura trenzada hecha de un copolímero de lactida/glicolida rico en lactida. Los expertos en la materia apreciarán que existan suturas de monofilamento y multifilamento bioabsorbibles y que existan suturas bioabsorbibles a corto y a largo plazo. El funcionamiento a largo plazo puede describirse como la retención de una cierta cantidad de integridad mecánica *in vivo* más allá de 10 a 12 semanas después de la implantación.

Lo que no existe en la actualidad es un polímero bioabsorbible que pueda formar una sutura que tenga una construcción monofilamento que sea lo suficientemente suave como para proporcionar características de manipulación superiores para el cirujano, al tiempo que mantenga sus propiedades después de la implantación de la función a largo plazo. Sigue habiendo el problema de proporcionar un polímero de este tipo. También hay una necesidad de una sutura quirúrgica absorbible hecha de un polímero de este tipo. Las suturas absorbibles generalmente vienen en dos formas básicas, trenzas multifilamento y fibras monofilamento. Para que un polímero funcione como un monofilamento, generalmente debe poseer una temperatura de transición vítrea, T_v por debajo de la temperatura ambiente. Una T_v baja ayuda a asegurar un módulo de Young bajo que a su vez conduce a filamentos que son suaves y flexibles. Un material de T_v alta probablemente daría como resultado una fibra en forma de alambre que daría lugar a suturas monofilamento de manipulación relativamente difícil; en esta materia, tales suturas se mencionan o describen como que tienen un "tacto" malo. Si un polímero posee una T_v alta y es para formar una sutura, que, invariablemente, debe ser una construcción basada en hilos multifilamento; un buen ejemplo de esto es una construcción de trenza. Se sabe que las suturas monofilamento pueden tener ventajas sobre las suturas multifilamento. Las ventajas de estructuras de monofilamento incluyen un área de superficie menor, con menos arrastre de tejido durante la inserción en el tejido, con, posiblemente, menos reacción del tejido. Otras ventajas incluyen ausencia de efecto de mecha en los intersticios entre los filamentos, en los que las bacterias pueden moverse y localizarse, y potencialmente formar biopelículas. Hay una cierta idea de que fluidos infecciosos pueden moverse más fácilmente a lo largo de la longitud de una construcción multifilamento través de los intersticios mediante una acción de mecha; por supuesto, esto no puede suceder en los monofilamentos. Además, la fibra de monofilamento es generalmente más fácil de fabricar ya que no hay etapas de trenzado normalmente asociadas con los hilos multifilamento.

Debe entenderse que estos polímeros también serían útiles en la construcción de tejidos, tales como mallas quirúrgicas. Además de las oportunidades en las suturas y mallas a largo plazo, existen oportunidades para tales polímeros en los dispositivos que deben estar hechos a partir de una resina deformable, idealmente fabricados mediante métodos conocidos y convencionales, incluyendo, por ejemplo, moldeo por inyección.

Se divulgan copolímeros de bloque cristalinos de *epsilon*-caprolactona y *p*-dioxanona en el documento US 5.047.048. Los copolímeros varían desde aproximadamente 5 a aproximadamente 40 por ciento en peso de *epsilon*-caprolactona y el perfil de absorción es similar a poli(*p*-dioxanona). Los filamentos quirúrgicos absorbibles hechos de estos copolímeros tienen una resistencia a la tracción similar a la poli(*p*-dioxanona) con una mejor flexibilidad de la poly(*p*-dioxanona) y un módulo de elasticidad de Young menor. Los copolímeros descritos son copolímeros aleatorios.

Cabe esperar que las fibras hechas de los copolímeros de *epsilon*-caprolactona/*p*-dioxanona, ricos en *p*-dioxanona, usando las enseñanzas de 048 retengan sus propiedades mecánicas después de la implantación, similar al homopolímero de 7-dioxanona. Cabe esperar que las suturas quirúrgicas hechas a partir de estos copolímeros

carezcan prácticamente de resistencia mecánica después de aproximadamente 8 a 10 semanas *in vivo*. Por tanto, sigue habiendo la necesidad de un material que pueda conservar las propiedades mecánicas significativamente más tiempo que los copolímeros de '048 y que posea módulos de Young lo suficientemente bajos como para permitir la fabricación de fibras monofilamento blandas útiles como componentes de sutura o de malla.

El documento US 5.314.989, titulado "Composición absorbible", describe un copolímero de bloque para su uso en la fabricación de artículos bioabsorbibles, tales como suturas quirúrgicas monofilamento. El copolímero se prepara mediante copolimerización de uno o más monómeros que forman la fase dura y 1,4-dioxan-2-ona y, después, polimerización de uno o más monómeros que forman la fase dura con el copolímero que contiene dioxanona. El (co)polímero de '989 no dará lugar a fibras monofilamento que poseen resistencia a largo plazo, es decir, la fuerza más allá de 8 a 10 semanas después de la implantación.

Del mismo modo, el documento US 5.522.841, titulado "Copolímeros de bloque bioabsorbibles y artículos quirúrgicos fabricados a partir de los mismos", describe artículos quirúrgicos absorbibles formados a partir de un copolímero de bloques que tiene uno de los bloques a base de monómeros formadores de fase dura y otro de los bloques a base de copolímeros aleatorios de monómeros formadores de fase blanda. La fase blanda de los copolímeros reivindicados de '841 requiere la inclusión de segmentos de óxido de polialquileño.

El documento US 5.705.181, titulado "Método de fabricación de mezclas poliméricas absorbibles de polilactidas, policaprolactona y polidioxanona" describe mezclas absorbibles binarias y terciarias de homopolímeros y copolímeros de poli(lactida), poli(glicolida), poli(*epsilon*-caprolactona) y poli(p-dioxanona). Estos materiales son mezclas y no copolímeros.

El documento US 5.133.739 describe copolímeros de bloques preparados a partir de glicolida y que tiene una fase dura. El documento US 2009/0264040A1 describe materiales no tejidos sometidos a soplado en fusión preparados a partir de copolímeros de caprolactona/glicolida. Aunque ambas divulgaciones están dirigidas a materiales absorbibles que contienen caprolactona polimerizada, los materiales absorben con bastante rapidez y, por lo tanto, no son útiles para los implantes a largo plazo.

El documento US 5.797.962 divulga copolímeros de lactida y *epsilon*-caprolactona, pero estos son de naturaleza aleatoria. Para una composición de monómero (polimerizado) dada, copolímeros aleatorios de esta clase de materiales (poliésteres basados en lactonas de anillo abierto) exhiben niveles reducidos de cristalinidad, lo que limita su capacidad para permanecer estables dimensionalmente cuando se exponen a temperaturas por encima de sus temperaturas de transición vítrea, en comparación con los correspondientes copolímeros de bloque.

El documento US 6.342.065 divulga copolímeros de lactida y *epsilon*-caprolactona con el componente de lactida del 86 % o superior. Una desventaja principal de un contenido de lactida tan alto es el módulo de Young muy alto (debido al valor de T_g alto), que a menudo es inadecuado para ciertos usos médicos; estos incluyen aplicaciones de monofilamentos.

El artículo titulado "Synthesis, characterization and melt spinning of a block copolymer of L-lactide and epsilon-caprolactone for potential use as an absorbable monofilament surgical suture", de Y. Baimark, R. Molloy, N. Molloy, J. Siripitayananon, W. Punyodom y M. Sriyai, [referencia: Journal of Materials Science: Materials In Medicine 16 (2005) 699-707] describe un copolímero con una composición final global de 79/21 lactida y *epsilon*-caprolactona con una composición de pre-polímero de 52/48 lactida y *epsilon*-caprolactona (base en moles, en cada caso). Adicionalmente, la composición de prepolímero es semicristalina, que afecta negativamente a la manipulación de la fibra. Debido a estas características, se prevé que este material sea lo bastante rígido y, por lo tanto, inadecuado para su uso como una sutura quirúrgica de monofilamento.

Existe una necesidad en esta materia de novedosas suturas bioabsorbibles a largo plazo que tienen buenas características de manipulación y retención de la resistencia *in vivo*. Hay una necesidad adicional en esta materia de novedosas composiciones de polímeros bioabsorbibles para fabricar tales suturas y otros dispositivos médicos bioabsorbibles.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un copolímero segmentado semicristalino bioabsorbible que comprende el producto de reacción de (a) un prepolímero amorfo formado por la polimerización del monómero de lactida y el monómero de *epsilon*-caprolactona en presencia de un iniciador y, preferentemente, una cantidad adecuada de catalizador, en el que la relación molar entre lactida y *epsilon*-caprolactona en el prepolímero está entre 45:55 y 30:70; y (b) monómero de lactida.

Opcionalmente, la relación molar entre la lactida polimerizada y la *epsilon*-caprolactona polimerizada en el copolímero puede estar entre aproximadamente 60:40 y aproximadamente 75:25, y los copolímeros pueden poseer una primera T_g térmica determinada mediante calorimetría de barrido diferencial a una velocidad del barrido de 10 °C por minuto, igual o menor que 0 °C, y un nivel de cristalinidad de aproximadamente 25 por ciento a

aproximadamente 50 por ciento, medido mediante difracción de rayos X de gran ángulo. El copolímero puede tener también una viscosidad inherente de al menos aproximadamente 0,5 dl/g, medida en una disolución de 0,1 g/dl de HFIP a 25 °C.

5 Opcionalmente, el copolímero biorreabsorbible puede ser de la estructura A-B-A. Los segmentos terminales A de este copolímero pueden consistir en bloques de lactida polimerizada y el segmento central B puede consistir en un bloque de lactida-co-*epsilon*-caprolactona polimerizado. El segmento central B puede representar aproximadamente del 25 por ciento en peso a aproximadamente 60 por ciento en peso del copolímero.

10 Aún otro aspecto de la presente invención es una sutura bioabsorbible a largo plazo hecha del copolímero descrito anteriormente.

Otro aspecto de la presente invención es un dispositivo médico bioabsorbible hecho del copolímero descrito anteriormente.

15 Adicionalmente, un dispositivo médico se puede fabricar a partir de dicho novedoso copolímero.

Un aspecto adicional de la presente invención es un dispositivo médico moldeado por inyección a partir del copolímero descrito anteriormente, en el que el dispositivo es deformable.

20 También se divulga un método para realizar un procedimiento quirúrgico en el que un dispositivo médico hecho a partir del novedoso copolímero de la presente invención se implanta en el tejido en un paciente.

25 Estos y otros aspectos y ventajas de la presente invención serán más evidentes a partir de la siguiente descripción y figuras adjuntas.

Breve descripción de los dibujos

30 La figura 1 es una gráfica de cinética de cristalización isotérmica, medida mediante calorimetría diferencial de barrido, de los copolímeros finales de la invención de los ejemplos 1 y 3A.

La figura 2 es un histograma de los resultados de la distribución de secuencia para los copolímeros de la invención finales de los Ejemplos 1, 2A, 2B, 3 A y 3B, medidos mediante RMN de ¹³C.

Descripción detallada de la invención

35 Para mayor claridad, los inventores definirán una serie de términos. Los inventores definirán un copolímero aleatorio (copoliéster) como un copoliéster que tiene una distribución de la secuencia de los restos de monómero a lo largo de la cadena que es al menos tan aleatorio como un copolímero de dicha composición global a partir de monómeros de lactona o hidroxiácidos en los que se añaden todos los monómeros en una sola etapa para el reactor de polimerización y que se rige por consideraciones de la relación de reactividad en el momento de la polimerización.

40 Los copolímeros estadísticos son copolímeros en los que la secuencia de residuos monoméricos sigue una regla estadística. Si la probabilidad de encontrar un residuo monomérico de tipo dado en un punto particular en la cadena es igual a la fracción molar de dicho residuo monomérico en la cadena, el polímero puede denominarse "copolímero verdaderamente aleatorio". En un copolímero aleatorio, la distribución de secuencia de las unidades monoméricas sigue la estadística de Bernoulli.

45 Los copolímeros verdaderamente aleatorios son difíciles de encontrar debido a las complicaciones de los fenómenos de las relaciones de reactividad de los monómeros. Aunque los monómeros se pueden añadir a un reactor discontinuo en una sola etapa, puede haber una ligera propensión de un monómero añadiendo a la cadena en crecimiento sobre otro monómero. Esto se discutirá más adelante en esta memoria descripción.

50 Para formar un copolímero aleatorio, en un procedimiento de polimerización discontinua, los monómeros se añaden generalmente al reactor discontinuo en una sola etapa. En un proceso de polimerización continua, los monómeros se añaden al reactor continuo en una composición sustancialmente constante.

55 Por otro lado, un copolímero (copoliéster) segmentado posee una distribución de secuencia no aleatoria más allá de lo que cabría esperar sobre la base de consideraciones de la relación de la reactividad que es menos aleatorio que un copolímero aleatorio.

60 Cuando la longitud de la secuencia de un monómero dado empieza a ser grande, uno comienza a acercarse a una estructura en bloques. Un "copolímero de bloque" puede tener una naturaleza multibloque, tetrabloque, tribloque o dibloque, dependiendo del número de bloques químicos diferentes.

65 Un copolímero de bloque que es un "copolímero dibloque" podría tener una estructura que contiene dos bloques químicos diferentes y, luego, se denomina copolímero de bloque A-B. Si un copolímero tribloque tiene una

secuencia de monómeros, A, en sus extremos y un segundo, B, en su interior, puede denominarse un copolímero de bloque A-B-A.

Una técnica para producir una distribución de secuencia no aleatoria en polimerizaciones de apertura de anillo es el método de adición de monómero diferente alimenta al reactor en etapas. Se podría añadir una cantidad de monómero B al reactor con un iniciador monofuncional. Se forma un polímero hecho de solo secuencias B. A continuación se añade un segundo monómero, A, al reactor; el copolímero formado de este modo podría ser un copolímero de bloque A-B. Como alternativa, si se usa un iniciador difuncional en el inicio de la polimerización, el copolímero formado de este modo podría ser un copolímero de bloque A-B-A.

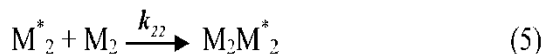
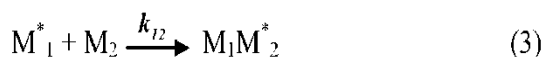
Para ayudar en la caracterización de la "formación de bloques" de la distribución de la secuencia de un copolímero, Harwood (referencia: Harwood, H. J.; Ritchey, W. M. *Polymer Lett.* 1964, 2, 601) introdujo un concepto de "número de rondas". Para un copolímero compuesto por unidades de repetición "A" polimerizadas y unidades de repetición "B" polimerizadas, los números de rondas correspondientes reflejan la longitud media de la secuencia de la cadena para los "monómeros" individuales. Mirando a la cadena, cada vez que se encuentra una unidad de A, se activa un contador. Cada vez que se encuentra otra unidad A, el contador se incrementó en uno; el contador se detuvo tan pronto como se alcanzó una unidad B. Cuando toda la cadena se muestrea y se completa el trabajo con el resto de la resina, se puede establecer un valor promedio para el número de rondas de Harwood para la unidad "A". Se puede hacer lo mismo para "B". Los tratamientos estadísticos han demostrado que para copolímero teóricamente aleatorio de composición molar A/B, el número de ronda de Harwood para cada uno de los componentes se puede calcular en base a las siguientes ecuaciones:

$$\text{HRN}_A = 1 + ([A]/[B]) \text{ and } \text{HRN}_B = 1 + ([B]/[A]) \quad (1)$$

en la que HRN_A y HRN_B son los números de ronda de Harwood para las unidades de repetición A y B, respectivamente, [A] y [B] son las fracciones molares de las unidades de repetición A y B, respectivamente.

Por lo tanto, se espera que un copolímero aleatorio de 20/80 A/B compuesto por unidades A y B tenga números de ronda de Harwood de 1,25 y 5,0 para A y B, respectivamente. A continuación se abordarán los copolímeros no aleatorios. Se podría tener un copolímero de la misma composición 20/80 con un número de ronda de Harwood para el componente A mucho mayor que el valor 1,25 mostrado en el copolímero aleatorio, por ejemplo 1,5 o 3. Esto es claramente indicativo de una propensión de unidades "A" a estar juntas, una distribución de la secuencia en bloques.

En una copolimerización, los monómeros no se pueden secuenciar exactamente de forma aleatoria debido a un fenómeno en el que hay una gran propensión del monómero 1 para añadir a una cadena en crecimiento terminada en una "unidad de repetición del monómero 1" o una gran propensión del monómero 1 a añadirse a una cadena en crecimiento terminada en una "unidad de repetición del monómero 2". El concepto de relaciones de reactividad, r_1 y r_2 , se ha desarrollado para describir los fenómenos. Específicamente, la ecuación de Mayo-Lewis, también llamada la ecuación de copolimerización en la química de polímeros describe la distribución de monómeros en un copolímero. Teniendo en cuenta una mezcla de monómeros de dos componentes M_1 y M_2 y las cuatro reacciones diferentes que pueden tener lugar en el extremo de la cadena reactiva que termina en cualquiera de los monómeros (M^*) con sus constantes de la velocidad de reacción k :



Las relaciones de reactividad se definen como:

$$r_1 = (k_{11}/k_{12}) \quad (6)$$

$$r_2 = (k_{22}/k_{21}) \quad (7)$$

en la que k_{11} , k_{12} , k_{21} y k_{22} son las constantes de la velocidad de las reacciones mostradas en las ecuaciones 2 a 5, respectivamente.

Un copolímero aleatorio estadístico se forma, generalmente, cuando los valores de r_1 y r_2 son ambos uno. La relación de la reactividad que corresponde al monómero *epsilon*-caprolactona que se añade a una cadena terminada en un resto lactídico (es decir, secuencia de L(-)-lactida polimerizada) se ha determinado experimentalmente para que sea 44, mientras que el monómero de L(-)-lactida que se añade a una cadena terminada en un resto de caproílo (es decir, secuencia de *epsilon*-caprolactona polimerizada) es 0,28. Dado que las dos relaciones de reactividad son bastante diferentes, ello conduce a copolímeros con una distribución de la secuencia ligeramente no aleatoria, incluso cuando se añaden ambos monómeros al reactor junto con el inicio de la polimerización.

Para un copolímero dado, se esperan números de rondas de Harwood asociados con cada uno de los monómeros polimerizados, suponiendo que la secuencia sea de naturaleza verdaderamente aleatoria. También hay un valor promedio de la longitud de secuencia de la cadena determinado experimentalmente para cada uno de los componentes. En el presente documento, los inventores definen un "Factor de aleatoriedad" para cada uno de los monómeros polimerizados; lo abreviaron como RF_x , en el que x denota el monómero particular en consideración. El RF_x para el monómero x es la relación de la longitud promedio de la secuencia determinada experimentalmente y el correspondiente número de ronda de Harwood.

Por ejemplo, en el copolímero aleatorio 20/80 A/B compuesto por las unidades A y B descritas anteriormente, si se era efectivamente estáticamente aleatorio, los números de ronda de Harwood previstos deben ser 1,25 y 5,0 para A y B, respectivamente. Si experimentalmente se descubrió que los valores promedio de la longitud de la secuencia de la cadena para los componentes A y B eran 1,88 y 8,50 respectivamente, se podría calcular un valor de RF_A de 1,5 ($= 1,88/1,25$) y un valor de RF_B de 1,7 ($= 8,50/5,0$). De nuevo, el "factor de aleatoriedad" se calcula a partir de la relación de la longitud promedio de la secuencia de la cadena determinada experimentalmente y el correspondiente número de ronda de Harwood teórica correspondiente suponiendo una distribución de la secuencia estadísticamente aleatoria.

Un ejemplo de un copolímero (copoliéster) aleatorio hecho de monómeros de lactona es la combinación de 70 moles de lactida y 30 moles de *epsilon*-caprolactona en un reactor y la polimerización de la combinación sin introducir ningún monómero adicional en una etapa posterior. Cabe señalar que un copolímero (copoliéster) aleatorio hecho de lactida y *epsilon*-caprolactona en el intervalo de composición de 60/40 a 75/25 poseerá solo niveles muy bajos de cristalinidad, es decir, es casi amorfo. Tales copolímeros de lactida/*epsilon*-caprolactona que poseen niveles bajos de cristalinidad serán inadecuados para su uso como fibras fuertes debido a la falta de estabilidad dimensional en vista de la alta orientación necesaria para lograr una resistencia alta. También hay que señalar que los copolímeros (copoliéster) aleatorios de peso molecular incluso moderado, hechas de lactida y *epsilon*-caprolactona en el intervalo de composición de 60/40 a 75/25, poseerán temperaturas de transición vítrea superiores a la temperatura ambiente, lo que lleva a los artículos rígidos.

Un ejemplo de un copolímero (copoliéster) no aleatorio hecho de monómeros de lactona o hidroxiácidos es uno en el que se añaden los monómeros al reactor secuencialmente. Se podría añadir, en una primera etapa de la polimerización, 70 moles de lactida y 30 moles *epsilon*-caprolactona en el reactor y polimerizar esta mezcla; después de la formación posterior del "prepolímero", se añade una porción adicional de uno de los monómeros, o un tercer monómero. La distribución de la secuencia de los monómeros a lo largo de las diversas cadenas se controla a propósito.

Los términos absorbible, bioabsorbible, bioreabsorbible, reabsorbible, biodegradable se usan en el presente documento de forma intercambiable.

El copolímero final de la presente invención es semicristalino, mientras que el prepolímero es amorfo. Con las composiciones de prepolímero en el intervalo de 45/55 a 30/70 y las composiciones finales 60/40 a 75/25, base molar, L(-)-lactida/*epsilon*-caprolactona, los inventores han descubierto inesperadamente que los copolímeros de la presente invención son de naturaleza semicristalina con temperaturas de transición vítrea muy por debajo de la temperatura ambiente. Una posible aplicación de tales polímeros es en la producción de novedosas fibras suaves fuertes.

La poli(lactida) es un poliéster semicristalino de transición vítrea elevada (T_v de 65 °C). Este material tiene un módulo elástico elevado y, por lo tanto, es bastante rígido, por lo que es generalmente inadecuado para suturas quirúrgicas de monofilamento. Además, no absorbe con suficiente rapidez para muchas aplicaciones quirúrgicas importantes, es decir, dura demasiado tiempo *in vivo*. Sin embargo, los inventores han descubierto que ciertos copolímeros de lactida y *epsilon*-caprolactona son, de manera sorprendente e inesperada, particularmente útiles para las aplicaciones que requieren tanto suavidad como un perfil de pérdida de propiedad mecánica a más largo plazo.

Por ejemplo, un copolímero de poli(lactida-co-*epsilon*-caprolactona) [72/28 Lac/Cap] 72/28 mol/mol se preparó de un tipo de la adición secuencial de polimerización a partir de una primera etapa de carga de lactida y carga de *epsilon*-caprolactona (45/55 Lac/Cap por ciento en moles), seguido de una segunda etapa posterior de adición lactida solamente. La carga inicial total era de 75/25 mol/mol de lactida/*epsilon*-caprolactona. Debido a la conversión

incompleta de monómero a polímero y la diferencia en la reactividad, no es raro que la composición de (co)polímero final difiera de la composición de alimentación. Se encontró que la composición final del copolímero será 72/28 mol/mol de lactida/*epsilon*-caprolactona. Véase el Ejemplo 2A para los detalles de esta copolimerización.

La presente invención se refiere a copolímeros de lactida y *epsilon*-caprolactona. Más específicamente, esta clase de copolímeros ricos en lactida y hechos para tener una distribución de secuencia en bloques, es decir no aleatoria. En tales copolímeros de lactida/*epsilon*-caprolactona en el que la mayoría del material se basa en lactida, la morfología de la resina debe optimizarse para ser útil en aplicaciones a largo plazo. Los inventores han descubierto que las composiciones deben ser ricas en lactida, por ejemplo, que tienen un contenido de lactida polimerizada de

50 por ciento o mayor.

Inesperadamente, los inventores han descubierto novedosos polímeros bioabsorbibles que tienen un intercalo relativamente estrecho de la composición y una distribución de secuencia no aleatoria, que, cuando se formulan en una fibra monofilamento, darán lugar a una sutura que es lo suficientemente suave para tener buenas características de manipulación, al tiempo que poseen una integridad mecánica suficientemente eficaz *in vivo* más allá de 10 a 12 semanas después de la implantación. Segmentado, es decir, que posee una distribución de la secuencia o aleatoria más allá de lo que cabría esperar en base a las consideraciones de la relación de reactividad, los copolímeros de poli(lactida-co-*epsilon*-caprolactona) que comprenden una lactida polimerizada que tiene un nivel molar entre 60 a 75 por ciento y un nivel molar de *epsilon*-caprolactona polimerizada entre 25 a 40 por ciento son útiles en la práctica de la presente invención. Esta clase de copolímeros, la familia de poly(lactida-co-*epsilon*-caprolactona) rica en lactida, contiene idealmente aproximadamente 25 a aproximadamente 35 por ciento molar de la *epsilon*-caprolactona polimerizada.

Específicamente, los copolímeros de poly(lactida-co-*epsilon*-caprolactona) ricos en lactida polimerizada que tienen niveles de lactida incorporada menores que aproximadamente 60 por ciento en moles son adecuados para los copolímeros de la presente invención debido a las dificultades de cristalización. Por otra parte, los inventores han descubierto que los copolímeros de poly(lactida-co-*epsilon*-caprolactona) ricos en lactida polimerizada que tienen niveles de lactida incorporada mayores que aproximadamente 75 por ciento en moles no son adecuados debido al módulo alto y a los tiempos de absorción demasiado largos.

La estabilidad dimensional en una fibra utilizada para la fabricación de una sutura quirúrgica es muy importante para evitar el encogimiento, tanto en el envase estéril antes de su uso, así como en el paciente después de la implantación quirúrgica. La estabilidad dimensional en un material de T_g baja se puede conseguir mediante la cristalización del artículo formado. Con respecto a los fenómenos de cristalización de los copolímeros, una serie de factores desempeñan un papel importante. Estos factores incluyen la composición química general y la distribución de la secuencia.

Aunque el nivel total de cristalinidad (y la T_v del material) desempeña un papel en la estabilidad dimensional, es importante darse cuenta de que la velocidad a la que se consigue la cristalinidad es crucial para el procesamiento. Si se procesa un material de T_v menor y su velocidad de cristalización es muy lenta, es muy difícil mantener las tolerancias dimensionales desde el encogimiento y se produce alabeo fácilmente. Por tanto, la cristalización rápida es una ventaja. Los inventores han descubierto que para los sistemas a mano, para aumentar la velocidad de cristalización de un copolímero de la composición química global, sería preferible una estructura de bloque a una distribución de secuencia aleatoria. Sin embargo, sorprendente e inesperadamente, los inventores fueron capaces de lograr esto con los dos monómeros de lactona, por ejemplo lactida y *epsilon*-caprolactona, a pesar de las dificultades y los retos debidos a la transesterificación y otros factores experimentales.

Según la presente invención, la secuencia de la composición del copolímero semicristalino de la invención se ilustra esquemáticamente como sigue:



Bloque de lactida polimerizada-bloque de (lactida-co-*epsilon*-caprolactona-lactida polimerizada) polimerizado

Representando los bloques de polilactida semicristalina aproximadamente del 45 al 70 por ciento en peso del copolímero y el bloque central formado por un prepolímero aleatorio casi amorfo basado en la lactida y la *epsilon*-caprolactona polimerizadas. En la fórmula anterior, L representa lactida y C representa *epsilon*-caprolactona.

Los copolímeros novedosos de la presente invención se preparan polimerizando primero los monómeros de lactida y *epsilon*-caprolactona a temperaturas entre aproximadamente 170 °C y aproximadamente 240 °C. Las temperaturas entre aproximadamente 185 °C y aproximadamente 195 °C son particularmente ventajosas. Aunque se podría usar un alcohol monofuncional, tal como dodecanol para la iniciación, se ha descubierto que un diol, tal como dietilenglicol, funciona bien. Las combinaciones de iniciadores convencionales monofuncionales y di-funcionales o multifuncionales también pueden usarse como medio de influir adicionalmente sobre algunas características importantes, tales como desarrollo morfológico, incluyendo las velocidades de cristalización y los niveles de cristalinidad finales. Los tiempos de reacción pueden variar con el nivel de catalizador. Los catalizadores adecuados

incluyen catalizadores convencionales, tales como octoato estannoso. Se usan cantidades suficientemente eficaces de catalizador. El catalizador puede usarse a un nivel general de monómero/catalizador que varía de aproximadamente 10.000/1 a aproximadamente 300.000/1, con un nivel preferente de aproximadamente 25.000/1 a aproximadamente 100.000/1. Después de la finalización de esta primera etapa de la polimerización (por ejemplo, de 4 a 6 horas), la temperatura se eleva por encima de 200 °C (normalmente de 205 a 210 °C). Una vez que se aumenta la temperatura, por ejemplo a 205 °C, el equilibrio del monómero de lactida se puede añadir al reactor; esto puede realizarse convenientemente mediante prefusión del monómero y la adición en forma fundida. Una vez que se añade la segunda porción del monómero de lactida, se lleva la temperatura a aproximadamente 190 °C a aproximadamente 200 °C para completar la copolimerización (por ejemplo, de 1 a 2 horas).

Será evidente para un experto en la materia que son posibles varios abordajes de polimerización alternativos y parámetros para producir los copolímeros de la presente invención. Por ejemplo, aunque no se prefiere, puede ser posible llevar a cabo todo o parte de las polimerizaciones sin un catalizador presente.

Debe entenderse que la alimentación del monómero añadido al prepolímero no necesariamente necesita ser lactida pura. En lugar de añadir el monómero de lactida pura al prepolímero, hasta aproximadamente diez por ciento en moles de otro monómero puede usarse para ajustar la alimentación de monómero añadido al prepolímero. Por ejemplo, la alimentación de monómero añadido al prepolímero puede contener cantidades menores de *epsilon*-caprolactona; la alimentación de monómero puede ser, por ejemplo 90/10 de lactida/*epsilon*-caprolactona. La adición de *epsilon*-caprolactona a los "bloques terminales" disminuirá el punto de fusión, la velocidad de cristalización y la cristalinidad global del copolímero final. La adición de más de aproximadamente diez por ciento en moles reduce propiedades demasiado como para que sean útiles para la mayoría de aplicaciones. La secuencia de composición de esta variante del copolímero semicristalino de la invención se ilustra esquemáticamente como sigue:

LLCLLLLLLLLLCLL-CLCLCCLCLCLCCCLCLCCLC-LLLLLLLLCLLLLLL

En determinadas realizaciones, se puede desear añadir cantidades menores de glicolida a la alimentación de monómero añadido al prepolímero. Por ejemplo, la alimentación de monómero añadido al prepolímero puede contener hasta aproximadamente diez por ciento molar de glicolida; la alimentación de monómero puede ser, por ejemplo 90/10 de lactida/glicolida. La adición de glicolida a los "bloques terminales" disminuirá el punto de fusión, la velocidad de cristalización y la cristalinidad global del copolímero final, además de incrementar la velocidad de absorción del copolímero. De nuevo, la adición de más de aproximadamente diez por ciento en moles reduce propiedades demasiado como para que sean útiles para la mayoría de aplicaciones. La secuencia de composición de esta variante del copolímero semicristalino de la invención se ilustra esquemáticamente como sigue:

LLLLLGLLLLLLLLL-CLCLCCLCLCLCCCLCLCCLC-LLLLLGLLLLLGLLL

En la fórmula anterior, L representa lactida y C representa *epsilon*-caprolactona y G representa glicolida.

También debe entenderse que se puede ajustar una ligera modificación de la primera etapa de la composición de alimentación de monómeros de prepolímero para proporcionar ciertas características deseadas, todos dentro del alcance de la presente invención. Por lo tanto, podrían añadirse otras lactonas, tales como *p*-dioxanona, trimetilencarbonato o glicolida a la mezcla de lactida y *epsilon*-caprolactona de la primera etapa. La cantidad de otro monómero que se añade en esta primera etapa podría ser de hasta aproximadamente o alrededor de 20 por ciento molar para ajustar las propiedades. Por ejemplo, la adición de pequeñas cantidades de glicolida a la lactida y *epsilon*-caprolactona en la primera etapa, la alimentación de monómero de prepolímero disminuirá el perfil de retención de resistencia a la rotura de una sutura; esto puede ocurrir sin afectar a la velocidad de cristalización o a la cristalinidad global del copolímero final. La secuencia de composición de esta variante del copolímero semicristalino de la invención se ilustra como sigue:

LLLLLLLLLLLLLLLL-CLGLCCLCLCLCGCLCLCCGC-LLLLLLLLLLLLLLLL

Las variaciones de la polimerización incluyen la posibilidad de añadir el monómero de "segunda etapa" al prepolímero en múltiples etapas. Como alternativa, después se podría añadir monómero adicional al prepolímero formado de una manera continua durante un corto período de tiempo, por ejemplo 10 minutos o durante un período de tiempo relativamente más largo, por ejemplo 2 horas.

Aunque los inventores describen la adición de todo el catalizador en el inicio de la polimerización, es decir, al inicio de la formación del prepolímero, solo se puede añadir una parte del catalizador en esta etapa de la polimerización, añadiendo el resto más tarde, durante la introducción del monómero al prepolímero ahora formado.

Debe entenderse que se podrían añadir cantidades suficientemente efectivas de agentes colorantes aceptables, tales como colorantes y pigmentos, en cualquier etapa de la polimerización. Tales colorantes incluyen violeta D&C n.º 2 o verde D&C n.º 6.

La presente invención puede ponerse en práctica usando el isómero L(-) de monómero de lactida, L(-)-lactida o el

isómero D (+), D (+) - lactida. Se puede usar una mezcla de los dos monómeros, siempre que el copolímero final resultante cristaliza suficientemente en la medida necesaria para proporcionar efectivamente la estabilidad dimensional. A continuación se puede utilizar una mezcla de monómeros del isómero de lactida correspondiente al 95 por ciento de L(-)-lactida y 5 por ciento de D(+)-lactida. Como alternativa, se puede usar una mezcla de 50/50 de la isómeros L y D [una mezcla racémica], en combinación con un nivel apropiado de *epsilon*-caprolactona para formar el prepolímero, pero usar solamente L(-)-lactida [o D(+)-lactida] en la alimentación de monómeros para introducir en el prepolímero formado. Un copolímero producido de este modo de la presente invención será de naturaleza semicristalina.

Debe entenderse que también se pueden usar técnicas de polimerización a baja temperatura para hacer los copolímeros de la presente invención. Como un ejemplo, la reacción se mantiene a la temperatura de reacción en estado fundido durante un cierto período de tiempo (por ejemplo, 3 a 4 horas), seguido de la descarga del producto de reacción en recipientes adecuados para la polimerización a baja temperatura posterior (por ejemplo, 120 °C) durante un período prolongado de tiempo suficiente para completar eficazmente la co-polimerización. Pueden ser posibles conversiones más altas de monómero a polímero utilizando este enfoque de acabado a baja temperatura alternativo.

Una vez más, un experto en la materia puede proporcionar diversos esquemas de polimerización alternativos para proporcionar los nuevos copolímeros de la presente invención.

Los copolímeros novedosos de la presente invención son de naturaleza semicristalina, que tienen un nivel de cristalinidad que varía de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 por ciento. Tendrán un peso molecular suficientemente alto como para permitir que los dispositivos médicos formados a partir de los mismos tengan efectivamente las propiedades mecánicas necesarias para realizar su función prevista. Para las estructuras no tejidas sopladas en fusión y la formación de microesferas, los pesos moleculares pueden ser un poco más bajos y para las fibras extruidas por fusión convencionales, pueden ser un poco más altos. Típicamente, por ejemplo, el peso molecular de los copolímeros de la presente invención será tal que presenten viscosidades inherentes según se mide en hexafluoroisopropanol (HFIP, o hexafluoro-2-propanol) a 25 °C y a una concentración de 0,1 g/dl entre aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 dl/g.

Las suturas quirúrgicas hechas a partir de los novedosos copolímeros de la presente invención son, preferentemente, monofilamentos con un módulo de Young de menos de aproximadamente 300.000 psi. Aunque las fibras de monofilamento son un foco de la presente invención, debe entenderse que los hilos multifilamento se pueden hilar a partir de los copolímeros de la invención. Los hilos resultantes se pueden utilizar para proporcionar suturas quirúrgicas trenzadas, así como construcciones de malla quirúrgica y otros productos a base de material textil. Los productos de malla quirúrgica se pueden fabricar a partir de las fibras de monofilamento hechas de los polímeros de la presente invención. Cuando tales productos de malla se construyen a partir de fibras de monofilamento, los diámetros de fibra de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 milésimas de pulgada son de utilidad particular. En una realización, el copolímero tratado con calor tiene una temperatura de transición vítrea en el primer calor medido mediante DSC (velocidad de calentamiento 10 °C/min) por debajo de aproximadamente -5 °C. Los copolímeros novedosos de la presente invención tendrán, preferentemente, un tiempo de absorción entre aproximadamente 12 y aproximadamente 24 meses *in vivo*.

En una realización, los dispositivos médicos hechos de los copolímeros de la presente invención pueden contener cantidades suficientemente eficaces de ingredientes activos convencionales o pueden tener recubrimientos que contienen tales ingredientes, tales como antimicrobianos, antibióticos, agentes terapéuticos, agentes hemostáticos, materiales radiopacos, factores de crecimiento tisular y combinaciones de los mismos. En una realización, el antimicrobiano es triclosán, PHMB, plata y derivados de plata, o cualquier otro agente bioactivo.

La diversidad de agentes terapéuticos que puede usarse es vasta. En general, los agentes terapéuticos que se pueden administrar a través de estos dispositivos médicos y composiciones de la presente invención incluyen, sin limitación, antiinfecciosos, tales como antibióticos y agentes antivirales; analgésicos y combinaciones analgésicas; anoréxicos; antihelmínticos; antiartríticos; agentes antiasmáticos; preventivos de la adhesión; anticonvulsivos; antidepresivos; agentes antidiuréticos; antidiarreicos; antihistamínicos; agentes antiinflamatorios; preparaciones antimigraña; anticonceptivos; antieméticos; antineoplásicos; fármacos antiparkinsonianos; antipruriginosos; antipsicóticos; antipiréticos, antiespasmódicos; anticolinérgicos; simpaticomiméticos; derivados de la xantina; preparaciones cardiovasculares que incluyen bloqueantes de los canales de calcio y betabloqueantes, tales como pindolol y antiarrítmicos; antihipertensores; diuréticos; vasodilatadores, incluyendo coronarios, periféricos y cerebrales; estimulantes del sistema nervioso central; preparaciones para la tos y el resfriado, incluyendo descongestivos; hormonas, tales como estradiol y otros esteroides, incluyendo corticosteroides; hipnóticos; inmunosupresores; relajantes musculares; parasimpaticolíticos; psicoestimulantes; sedantes; tranquilizantes; proteínas modificadas genéticamente o de origen natural, polisacáridos, glicoproteínas, o lipoproteínas; oligonucleótidos, anticuerpos, antígenos, colinérgicos, quimioterapéuticos, hemostáticos, agentes disolventes de coágulos, agentes radiactivos y citostáticos. Las dosificaciones terapéuticamente eficaces se pueden determinar mediante métodos *in vitro* o *in vivo*. Para cada principio activo o aditivo concreto se pueden hacer determinaciones individuales para determinar la dosificación óptima requerida. La determinación de los niveles de dosificación

eficaces para lograr el resultado deseado estará dentro del ámbito de un experto en la materia. La velocidad de liberación de los aditivos o principios activos también se puede variar dentro del ámbito de un experto en la materia para determinar un perfil ventajoso, dependiendo de las condiciones terapéuticas a tratar.

5 Los copolímeros de la presente invención se pueden extruir en estado fundido mediante diversos medios convencionales. La formación de la fibra monofilamento se puede realizar mediante extrusión en estado fundido seguido de estiramiento del extruido con o sin recocido. La formación de fibras multifilamento es posible por medios convencionales. Los métodos de fabricación de las suturas trenzadas monofilamento y multifilamento se dan a conocer en la patente de Estados Unidos n.º 5.133.739, titulada "Copolímeros segmentados de *epsilon*-caprolactona y glicolida" y la patente de Estados Unidos n.º 6.712.838 titulada "Sutura trenzada con fuerza del nudo mejorada y proceso para producir la misma", que se incorporan en el presente documento como referencia en su totalidad.

15 Los copolímeros de la presente invención se pueden usar para la fabricación de dispositivos médicos convencionales, además de suturas utilizando procesos convencionales. Por ejemplo, se puede realizar moldeado por inyección después de permitir que el copolímero cristalice en el molde; como alternativa, se podrían añadir agentes de nucleación biocompatibles al copolímero para reducir el tiempo de ciclo. Los copolímeros de la presente invención se pueden usar para la fabricación de dispositivos médicos que funcionan en parte por ser deformables, sin sufrir fracturación, agrietamiento, astillamiento significativos u otras formas de rotura. Los dispositivos médicos que funcionan, en parte, al ser deformables incluyen los que tienen bisagras o tienen que doblarse sustancialmente. Los dispositivos médicos pueden incluir (pero no se limitan a los mismos), los dispositivos médicos convencionales, especialmente dispositivos médicos implantables, incluyendo grapas, chinchetas, clips, suturas, suturas de púas, dispositivos de fijación de tejido, dispositivos de fijación de la malla, dispositivos de anastomosis, sutura y anclajes óseos, tornillos para tejido y hueso, placas óseas, prótesis, estructuras de soporte, dispositivos de aumento de 25 tejido, dispositivos de ligadura de tejidos, parches, sustratos, mallas, armazones de ingeniería de tejidos, dispositivos de administración de fármacos, y endoprótesis vasculares etc.

Debe entenderse que los copolímeros de la presente invención pueden usarse para fabricar materiales textiles a través de técnicas de no tejidos sopladados por fusión convencionales. Además, debido a la buena solubilidad esperada en disolventes orgánicos comunes de los copolímeros de la presente invención, los dispositivos médicos útiles pueden hacerse mediante técnicas de hilatura electrostática. Del mismo modo, los copolímeros de la presente invención también se pueden usar para la fabricación de microcápsulas y microesferas; se puede hacer que estos contengan agentes terapéuticos para liberación en el paciente.

35 Las suturas hechas de los copolímeros de la presente invención se pueden usar en procedimientos quirúrgicos convencionales para aproximar tejido o fijar tejido a los dispositivos médicos. Típicamente, se fijan agujas quirúrgicas convencionales a uno o ambos extremos de las suturas. Normalmente, después de preparar a un paciente para la cirugía en una cuestión convencional, incluyendo limpiando la piel exterior con soluciones antimicrobianas y anestesiando a la paciente, el cirujano efectuará las incisiones requeridas y, después de realizar el procedimiento deseado, procederá a la aproximación de tejido utilizando las suturas absorbibles a largo de la presente invención (en suturas de monofilamento particulares) hechas de los novedosos copolímeros de la presente invención usando técnicas de sutura convencionales y equivalentes de las mismas. Además de la aproximación de tejidos, las suturas pueden usarse para fijar dispositivos médicos implantados en el tejido de una manera convencional. Las suturas se pueden utilizar para otros procedimientos convencionales incluyendo oclusión de vasos, anastomosis de vasos, cierre del conducto, soporte de tejido y órganos, fijación de dispositivos médicos, etc. Después de aproximar las incisiones y de completar el procedimiento, se pasa al paciente a una zona de recuperación. Las suturas absorbibles a largo plazo de la presente invención después de la implantación en el paciente conservan su fuerza suficientemente in vivo durante el tiempo requerido para permitir la cicatrización y la recuperación eficaces.

50 Los siguientes ejemplos son ilustrativos de los principios y la práctica de la presente invención, aunque no están limitados a los mismos.

Ejemplo 1

55 **Síntesis del copolímero de bloque segmentado poli(L(-)-lactida-co-epsilon-caprolactona) a 64/36 por mol [carga de alimentación inicial de 70/30 de Lac/Cap]**

60 Usando un reactor convencional con camisa de aceite de acero inoxidable y 2 galones equipado con agitación, se añadieron 1.520 gramos de *epsilon*-caprolactona y 1.571 gramos de L(-)-lactida junto con 3,37 gramos de dietilenglicol y 2,34 ml de una solución 0,33 M de octoato estannoso en tolueno. Después de la carga inicial, se inició un ciclo de purga con agitación a una velocidad de rotación de 10 rpm en una dirección hacia abajo. El reactor se evacuó a presiones de menos de 150 mTorr, seguido de la introducción de gas nitrógeno. El ciclo se repitió una vez más para asegurar una atmósfera seca. Al final de la purga de nitrógeno final, la presión se ajustó para que sea ligeramente superior a una atmósfera. La velocidad de rotación del agitador se redujo a 7 rpm en una dirección hacia abajo. El vaso se calentó fijando el controlador de aceite a 190 °C. Cuando la temperatura del lote alcanzó 110 °C, la

rotación del agitador se cambió a una dirección ascendente. La reacción continuó durante 4,5 horas desde el momento en que la temperatura del aceite alcanzó 190 °C.

Después de la terminación de la porción de la primera etapa de la polimerización, se descargó una cantidad muy pequeña de resina para propósitos de análisis; se realizó una caracterización seleccionada. La composición química del prepolímero, como se determina mediante RMN, era 45 por ciento en moles de lactida polimerizada y 55 por ciento en moles de caprolactona polimerizada con aproximadamente 2 por ciento de monómero sin reaccionar residual. Los datos de DSC revelaron que el prepolímero era totalmente amorfo sin cristalinidad desarrollada, incluso después del tratamiento térmico. Se determinó que la temperatura de transición vítrea era -17 °C (menos 17 °C).

En la segunda parte de etapa de la polimerización, el punto de referencia del controlador de aceite de calentamiento se elevó a 205 °C, y se añadieron 2.909 gramos de monómero de L(-)-lactida desde un depósito de fusión con la velocidad del agitador de 12.5 RPM en una dirección descendente durante 15 minutos. A continuación, la velocidad del agitador se redujo a 7,5 RPM en la dirección descendente. Después, el controlador de aceite se redujo a 200 °C y la reacción procedió 2,5 horas adicionales antes de la descarga.

Al final del período de reacción final, la velocidad del agitador se redujo a 2 RPM en dirección descendente y el polímero se descargó del vaso a recipientes adecuados. Tras el enfriamiento, se eliminó el polímero de los recipientes y se colocó en un congelador ajustado a aproximadamente -20 °C durante un mínimo de 24 horas. A continuación se eliminó el polímero del congelador y se colocó en un granulador de Cumberland equipado con un tamiz de tamaño para reducir los gránulos de polímero a aproximadamente 3/16 pulgadas de tamaño. Los gránulos se tamizaron para eliminar cualquier "sustancia fina" y se pesaron. El peso neto del polímero molido tamizado fue 5,065 kg; a continuación, el polímero molido se colocó en una secadora de tambor Patterson-Kelley de 3 pies cúbicos para eliminar cualquier monómero residual.

La secadora de tambor Patterson-Kelley se cerró y la presión se redujo a menos de 200 mTorr. Una vez que la presión estaba por debajo de 200 mTorr, la rotación de la secadora se activó a una velocidad de rotación de 10 RPM sin calor durante 18 horas. Después del período de 18 horas, la temperatura de la camisa de aceite se fijó a 55 °C con el secado a esta temperatura durante 4 horas. La temperatura del aceite se elevó de nuevo, esta vez a 65 °C; este período duró 2 horas. Se emplearon dos periodos de calentamiento adicionales: 85 °C durante 12 horas, y 110 °C durante 3 horas. Al final del periodo de calentamiento final, el lote se dejó enfriar durante un período de 4 horas al tiempo que se mantuvo la rotación y el vacío. El polímero se descargó de la secadora mediante la presurización del vaso con nitrógeno, la apertura de la válvula de descarga, y se permitió que los gránulos de polímero desciendan a los vasos de espera para el almacenamiento a largo plazo.

Los vasos de almacenamiento a largo plazo eran herméticos y estaban provistos de válvulas que permitían la evacuación de modo que la resina se almacenó al vacío. La resina se secó exhibió una viscosidad inherente de 1,27 dl/g, medida en hexafluoroisopropanol a 25 °C y a una concentración de 0,10 g/dl. El análisis por cromatografía de permeación en gel mostró un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 60.000 Daltons. El análisis de resonancia magnética nuclear confirmó que la resina contenía 64 por ciento en moles de L (-) - lactida polimerizada y 36 por ciento en moles de *epsilon*-caprolactona polimerizada, con un contenido de monómero residual de aproximadamente 1,6 por ciento. La temperatura de transición vítrea, T_g , de la resina seca fue de -17 °C, el punto de fusión fue de 160 °C, y el calor de la fusión, ΔH_m fue de 26 J/g como se determina mediante calorimetría diferencial de barrido usando el primer barrido de calor y una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. El análisis de difracción de rayos X de gran ángulo (WAXD) reveló que la resina seca contiene 34 por ciento de cristalinidad.

Ejemplo 2A

Síntesis del copolímero de bloque segmentado poli(L(-)-lactida-co-*epsilon*-caprolactona) a 72/28 por mol [carga de alimentación inicial de 75/25 de Lac/Cap]

Usando un reactor convencional con camisa de aceite de acero inoxidable y 10 galones equipado con agitación, se añadieron 5.221 gramos de *epsilon*-caprolactona y 5.394 gramos de L(-)-lactida junto con 13,36 gramos de dietilenglicol y 9,64 ml de una solución 0,33 M de octoato estannoso en tolueno. Después de la carga inicial, se inició un ciclo de purga con agitación a una velocidad de rotación de 10 rpm en una dirección hacia abajo. El reactor se evacuó a presiones de menos de 150 mTorr, seguido de la introducción de gas nitrógeno. El ciclo se repitió una vez más para asegurar una atmósfera seca. Al final de la purga de nitrógeno final, la presión se ajustó para que sea ligeramente superior a una atmósfera. La velocidad de rotación del agitador se redujo a 7 rpm en una dirección hacia abajo. El vaso se calentó fijando el controlador de aceite a 190 °C. Cuando la temperatura del lote alcanzó 110 °C, la rotación del agitador se cambió a la dirección ascendente. La reacción continuó durante 6 horas desde el momento en que la temperatura del aceite alcanzó 190 °C.

Después de la terminación de la porción de la primera etapa de la polimerización, se descargó una cantidad muy pequeña de resina para propósitos de análisis; se realizó una caracterización seleccionada. La composición química del prepolímero fue la misma que en el ejemplo 1: 45/55 Lac/Cap por ciento molar con aproximadamente 2 por ciento de monómero residual determinado mediante RMN. Los datos de DSC revelaron que el prepolímero era

totalmente amorfo sin cristalinidad desarrollada, incluso después del tratamiento térmico. Se determinó que la temperatura de transición vítrea era -17 °C (menos 17 °C).

En la segunda etapa, el punto de referencia del controlador de aceite de calentamiento se elevó a 205 °C, y se añadieron 14.384 gramos de monómero de L(-)-lactida desde un depósito de fusión con una velocidad del agitador de 12.5 RPM en una dirección descendente durante 15 minutos. A continuación, la velocidad del agitador se redujo a 7,5 RPM en la dirección descendente. Después, el controlador de aceite se redujo a 190 °C y la reacción procedió 3 horas adicionales antes de la descarga. Al final del período de reacción final, la velocidad del agitador se redujo a 2 RPM en dirección descendente y el polímero se descargó del vaso a recipientes adecuados.

La resina se dividió en dos porciones. Una porción menor de la resina dividida se trató como se describe en el Ejemplo 2B. La porción principal del copolímero, 13.930 gramos, se sometió a las mismas etapas de molienda, tamizado y de secado descritas en el Ejemplo 1 utilizando el siguiente tratamiento térmico/de secado: 12 horas a 25 °C, 4 horas a 55 °C, 4 horas a 75 °C y 12 horas a 110 °C, respectivamente.

La resina se secó exhibió una viscosidad inherente de 1,52 dl/g, medida en hexafluoroisopropanol a 25 °C y a una concentración de 0,10 g/dl. El análisis por cromatografía de permeación en gel mostró un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 79.000 Daltons. El análisis de resonancia magnética nuclear confirmó que la resina contenía 72 por ciento en moles de L (-) - lactida polimerizada y 28 por ciento en moles de *epsilon*-caprolactona polimerizada, con un contenido de monómero residual de aproximadamente 1,5 por ciento. La temperatura de transición vítrea, T_g , de la resina seca fue de -8 °C, el punto de fusión fue de 169 °C, y el calor de la fusión, ΔH_m fue de 33 J/g como se determina mediante calorimetría diferencial de barrido usando el primer procedimiento de barrido de calor y la velocidad de calentamiento de 10 °C/min. El análisis de difracción de rayos X de gran ángulo (WAXD) reveló que la resina seca contenía 43 por ciento de cristalinidad.

Ejemplo 2B

Síntesis del copolímero de bloque segmentado poli(L(-)-lactida-co-*epsilon*-caprolactona) a 74/26 por mol [carga de alimentación inicial de 75/25 de Lac/Cap, tratamiento final de polimerización en estado sólido]

La porción más pequeña de la resina descargada, 6.900 gramos, producidos y descritos en el Ejemplo 2A anterior se colocó en un horno purgado con nitrógeno y se calentó durante 72 horas a 120 °C. Esta etapa de polimerización en estado sólido se llevó a cabo con el fin de aumentar aún más la conversión de monómero. Después del tratamiento de polimerización en estado sólido, la resina se molió, se tamizó y se secó utilizando los mismos procedimientos descritos anteriormente en los Ejemplos 1 y 2A.

La resina se secó exhibió una viscosidad inherente de 1,58 dl/g, medida en hexafluoroisopropanol a 25 °C y a una concentración de 0,10 g/dl. El análisis por cromatografía de permeación en gel mostró un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 83.000 Daltons. El análisis de resonancia magnética nuclear confirmó que la resina contenía 74 por ciento en moles de L (-) - lactida polimerizada y 26 por ciento en moles de *epsilon*-caprolactona polimerizada, con un contenido de monómero residual de aproximadamente 1,0 por ciento. La temperatura de transición vítrea, T_g , de la resina seca fue de -8 °C, el punto de fusión fue de 168 °C, y el calor de la fusión, ΔH_m fue de 39 J/g como se determina mediante calorimetría diferencial de barrido usando los primeros datos de calor y una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. El análisis de difracción de rayos X de gran ángulo (WAXD) reveló que la resina seca era 43 por ciento cristalina.

Ejemplo 3A

Síntesis del copolímero de bloque segmentado poli(L(-)-lactida-co-*epsilon*-caprolactona) a 74/26 por mol [carga de alimentación inicial de 75/25 de Lac/Cap]

Usando un reactor convencional con camisa de aceite de acero inoxidable y 10 galones equipado con agitación, se añadieron 5.221 gramos de *epsilon*-caprolactona y 2.826 gramos de L(-)-lactida junto con 9,65 gramos de dietilenglicol y 9,64 ml de una solución 0,33 M de octoato estannoso en tolueno. Las condiciones del reactor fueron idénticas a las del Ejemplo 2A, excepto que la reacción en la primera etapa duró 4 horas desde el momento en que se alcanzó la temperatura del aceite de 190 °C.

Después de la terminación de la primera etapa de polimerización, se descargó una cantidad muy pequeña de resina para propósitos de análisis; se realizó una caracterización seleccionada. La composición química del prepolímero en este caso era de 30/70 Lac/Cap por ciento en moles con aproximadamente 3 por ciento de monómero residual determinado mediante RMN. Los datos de DSC revelaron que el prepolímero era totalmente amorfo sin cristalinidad desarrollada, incluso después del tratamiento térmico. Se descubrió que la temperatura de transición vítrea era menor que en los Ejemplos 1 y 2A, -39 °C (menos 39 °C), lo más probablemente debido al mayor contenido de *epsilon*-caprolactona presente en la primera etapa.

En la segunda etapa, el punto de referencia del controlador de aceite se elevó a 205 °C y se añadieron 16.953

gramos de L(-)-lactida fundida a partir de un depósito de fusión. Después, el controlador de aceite se redujo a 200 °C y la reacción continuó 3 horas adicionales antes de la descarga.

La porción principal del copolímero, 13.870 gramos, se sometió a las mismas etapas de molienda, tamizado y de secado descritas en el Ejemplo 1 utilizando el siguiente tratamiento térmico/de secado: 12 horas a 25 °C, 4 horas a 55 °C, 4 horas a 75 °C, y 12 horas a 110 °C (las mismas condiciones que para el Ejemplo 2A).

La resina se secó exhibió una viscosidad inherente de 1,63 dl/g, medida en hexafluoroisopropanol a 25 °C y a una concentración de 0,10 g/dl. El análisis por cromatografía de permeación en gel mostró un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 90.000 Daltons. El análisis de resonancia magnética nuclear confirmó que la resina contenía 74 por ciento en moles de L (-) - lactida polimerizada y 26 por ciento en moles de *epsilon*-caprolactona polimerizada, con un contenido de monómero residual de aproximadamente 1,5 por ciento. La temperatura de transición vítrea, T_v , de la resina seca fue de -34 °C, el punto de fusión fue de 170 °C, y el calor de la fusión, ΔH_m fue de 35 J/g como se determina mediante calorimetría diferencial de barrido usando los primeros datos de calor y una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. El análisis de difracción de rayos X de gran ángulo (WAXD) reveló que la resina seca era 45 por ciento cristalina.

Ejemplo 3B

Síntesis del copolímero de bloque segmentado poli(L(-)-lactida-co-*epsilon*-caprolactona) a 76/24 por mol [carga de alimentación inicial de 75/25 de Lac/Cap, tratamiento final de polimerización en estado sólido]

La porción más pequeña de la resina descargada, 8.500 gramos, producidos y descritos en el Ejemplo 3A se colocó en un horno purgado con nitrógeno y se calentó en estado sólido durante 72 horas a 120 °C. Esta etapa de polimerización en estado sólido se llevó a cabo con el fin de aumentar aún más la conversión de monómero. Después del tratamiento de polimerización en estado sólido, la resina se molió, se tamizó y se secó utilizando los mismos procedimientos descritos anteriormente en los Ejemplos anteriores.

La resina se secó exhibió una viscosidad inherente de 1,70 dl/g, medida en hexafluoroisopropanol a 25 °C y a una concentración de 0,10 g/dl. El análisis por cromatografía de permeación en gel mostró un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 91.000 Daltons. El análisis de resonancia magnética nuclear confirmó que la resina contenía 76 por ciento en moles de L (-) - lactida polimerizada y 24 por ciento en moles de *epsilon*-caprolactona polimerizada, con un contenido de monómero residual de aproximadamente 1,0 por ciento. La temperatura de transición vítrea, T_v , de la resina seca fue de -34 °C, el punto de fusión fue de 170 °C, y el calor de la fusión, ΔH_m fue de 49 J/g como se determina mediante calorimetría diferencial de barrido usando los primeros datos de calor y una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. El análisis de difracción de rayos X de gran ángulo (WAXD) reveló que la resina seca era 50 por ciento cristalina.

Ejemplo 4

Propiedades seleccionadas de los copolímeros de la presente invención

a) Características de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) e índice de fusión (MI)

Las mediciones de la DSC se llevaron a cabo usando un calorímetro modelo Q20-3290 de TA Instruments (New Castle, DE) equipado con muestreador automático. En experimentos individuales, las resinas de copolímero secas tratadas con calor como se describen en los Ejemplos 1, 2A, 2B, 3 A, y 3B se colocaron en bandejas de DSC, se inactivaron por debajo de -60 °C y se calentaron a la velocidad de calentamiento constante de 10 °C/min para determinar sus propiedades colorimétricas (primeras propiedades térmicas); estas incluyeron la temperatura de transición vítrea, T_v , el punto de fusión, T_m y el calor de fusión, ΔH_m . De las segundas mediciones térmicas (la resina se fundió a 200 °C y, después, se inactivó por debajo de -60 °C), se obtuvieron los valores de T_v , T_m , T_c (temperatura de cristalización) y ΔH_m que son independientes del historial de tratamiento térmico anterior.

Los datos obtenidos usando calorimetría y las mediciones del índice de fusión se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Resultados del índice de fusión y de la DSC durante las primeras y segundas rondas térmicas en los copolímeros de la presente invención

Ejemplo	MI (g/10 min)	Primer calor, DSC			Segundo calor, DSC		
		T _v (°C)	T _m (°C)	ΔH _m (J/g)	T _v (°C)	T _o /T _m (°C)	ΔH _m (J/g)
1	0,224	-17	160	26	12	106/160	21
2A	0,066	-8	169	33	29	125/168	25
2B	0,052	-8	168	39	33	128/168	24
3A	0,016	-34	170	35	-32 & 53	124/169	28
3B	0,018	-34	170	49	-35 & 53	125/168	29

Los resultados de la Tabla 1 indicaron que la resina del Ejemplo 1 exhibía un nivel de cristalinidad global menor (menor valor de ΔH_m) y un punto de fusión más bajo que el resto de los ejemplos. Esto es más probable que se deba a un mayor contenido de *epsilon*-caprolactona polimerizada presente en este copolímero (36 por ciento en moles) en comparación con las otras resinas. Como se ha señalado antes, la resina del Ejemplo 1 también tiene un peso molecular promedio en peso menor y IV. Con un aumento en el nivel de lactida polimerizada en la estructura (Ejemplos 2A-B, 3A-B), aumenta el nivel de cristalinidad (valores de ΔH_m más altos), así como los valores del punto de fusión. Es muy importante tener en cuenta que, en todos los casos, solo se observa una única T_v después de los primeros barridos de calor. Los valores de T_v eran todos muy inferiores a la temperatura ambiente, variando desde menos 8 °C a menos 34 °C; los valores de T_v bajos pueden contribuir al aumento de la suavidad de los dispositivos médicos producidos a partir de estos materiales.

El índice de fusión (MI) se utiliza como una medida de la viscosidad de fusión de las resinas. Los experimentos de MI sobre resinas secas de la presente invención se llevaron a cabo usando un Extrusion Plastometer, Tinius Olsen (Willow Grove, PA, EE.UU.) a 175 °C con el peso nominal de 2.060 g. La matriz utilizada en las mediciones de MI tenía un capilar con un diámetro de aproximadamente 0,023 pulgadas y una longitud de 0,315 pulgadas. Los datos de MI (segunda columna de la Tabla 1) indican la viscosidad de fusión más baja para el Ejemplo 1 y la más alta para los Ejemplos 3A y 3B, que está de acuerdo con el peso molecular y los datos de IV mencionados anteriormente.

A fin de obtener información preliminar sobre las características potenciales de la fibra, los copolímeros de la presente invención se extruyeron a través del aparato del índice de fusión (a 215 °C), las piezas de fibra no orientada se recogieron y después se sometieron a calor manual o a un proceso de estirado en frío hasta que las fibras estaban completamente estirada. Las piezas de fibras estiradas se examinaron solo para fines de manipulación. Se descubrió que las fibras de todas las resinas de la presente invención (Ejemplos 1 a 3B) mostraban buena flexibilidad y suavidad adecuadas para hacer monofilamentos.

b) Cinética de la cristalización isotérmica mediante DSC

Se evaluaron las características de cristalización. La cinética de la cristalización isotérmica de los polímeros de la presente invención se llevó a cabo utilizando las técnicas de calorimetría diferencial de barrido. Las resinas de copolímero de tratamiento térmico secas, como se describe en los Ejemplos 1, 2A, 2B, 3 A, y 3B se colocaron en una bandeja de DSC y se fundieron completamente a 200 °C durante 2 minutos para eliminar cualquier sitio de nucleación presentes en la muestra. Posteriormente, los materiales analizados se enfriaron /inactivaron rápidamente (tasa de -65 °C/min) a las temperaturas de cristalización deseadas. El método isotérmico supone que no se produce cristalización antes de la muestra llega a la temperatura de ensayo; los datos obtenidos apoyaron esta suposición. El comportamiento de cristalización de las cinco muestras se caracterizó sobre un amplio intervalo de temperaturas, entre 40 y 130 °C. La cinética de cristalización isotérmica (a temperatura constante) se controló como un cambio en el flujo de calor como una función del tiempo. La curva de flujo de calor isotérmico se integró para determinar los parámetros de cristalinidad. Vale la pena señalar que las rondas de DSC isotérmica se realizaron en orden aleatorio para evitar cualquier sesgo.

El desarrollo de la cristalinidad con el tiempo se puede acceder desde el grado de cristalización, α, , que se expresa por la relación

$$\alpha = \frac{\Delta H_t}{\Delta H_{\infty}} = \frac{\int_0^t \frac{dQ}{dt} dt}{\int_0^{\infty} \frac{dQ}{dt} dt} \quad (8)$$

en la que dQ/dt es el flujo de calor respectivo; dH_t , el área parcial entre la curva DSC y el eje de tiempo en el tiempo t ; y dH_∞ , el área total bajo el pico y corresponde con el calor total de cristalización. El grado de cristalización, α , es, por tanto, la fracción de volumen cristalina desarrollada al tiempo t .

Después de realizar la integración de la curva de flujo de calor/tiempo, se puede determinar el semitiempo de cristalización, $t_{1/2}$. El semitiempo de cristalización es el tiempo necesario para alcanzar el 50 por ciento de cristalinidad de la cantidad total desarrollada durante la ronda isotérmica. Con el fin de expresar cinética de cristalización, se presentó un semitiempo de cristalización recíproca como una función de la temperatura de cristalización. Estos datos se muestran en la figura 1 para las resinas de los Ejemplos 1 y 3A. Las resinas 2A, 2B y 3B también se examinaron; las muestras 2A y 2B muestran tendencia muy similar a las del Ejemplo 1. Las resinas de 3A, 3B se comportaron de forma casi idéntica entre sí. Se pueden extraer varios puntos importantes de los datos de la figura. 1. En primer lugar, todas las resinas examinadas mostraron una velocidad de cristalización rápida en un amplio intervalo de temperaturas, especialmente en comparación con los copolímeros aleatorios de la misma composición. Se observaron cinéticas rápidas para las resinas examinadas a aproximadamente 95 °C.

Curiosamente, el gráfico del Ejemplo 1 mostró un segundo máximo inusual a menor temperatura de cristalización (aproximadamente 65 °C); las resinas de los Ejemplos 2A y 2B mostraron un segundo máximo a la misma temperatura también. Esta información puede ser muy útil, por ejemplo, para la optimización de las condiciones de extrusión para aumentar la eficiencia de cristalización durante el proceso de estirado. Por otro lado, las muestras 3A y 3B no exhibieron esta temperatura máxima inferior; aquí, solo se observó una curva regular en forma de campana con las velocidades de cristalización similares a las del Ejemplo 1. La falta de máximo de baja temperatura en la Figura 1 para las resinas 3A y 3B puede deberse, posiblemente, a los valores de T_g de segundo calor más altos para estos copolímeros, como se informó anteriormente en la Tabla 1.

c) Datos del perfil de hidrólisis - Comparación con poli (p-dioxanona)

Los inventores han evaluado la capacidad de absorción de las resinas de la presente invención por un método *in vitro*. Se descubrió que el método era adecuado para la estimación del poliéster absorbible sintético en el tiempo de degradación *in vivo*. Esencialmente, el artículo que se va a analizar se somete a la hidrólisis a una temperatura de ensayo dada y a un pH constante. Utilizando la tecnología de pH-stat, se añade una solución de base débil al artículo de ensayo un entorno acuoso y se registra la cantidad de base añadida como una función del tiempo. El tiempo de la absorción *in vivo* se compara con los datos generados *in vitro*, inicialmente con compuestos modelo y una serie de productos absorbibles disponibles en el mercado para establecer una curva de correlación.

El tiempo de absorción *in vitro* se midió mediante una unidad de valoración automatizada (718 Stat Titrimo, Brinkmann, Westbury, NY, EE.UU.) a 70 °C, a pH constante (7,3) en 70 ml de agua desionizada (DI) usando NaOH 0,05N como base. El peso de los materiales fue de aproximadamente 100 mg. Todas las muestras de polímero estaban en forma granular, teniendo 6 piezas elegidas para cada resina una forma y tamaño similares.

Los datos de hidrólisis indicaron que todos los materiales examinados hidrolizan en las condiciones de ensayo, siendo la velocidad de desaparición de los copolímeros de la presente invención más lenta que la muestra de control, homopolímero de poli(p-dioxanona). Los resultados de la hidrólisis se presentan en la tabla 2 en forma de un semitiempo de hidrólisis. El semitiempo de hidrólisis se define como el tiempo necesario para hidrolizar la mitad de los grupos éster presentes originalmente. Los tiempos más cortos sugieren una hidrólisis más rápida y al contrario.

Tabla 2
Datos del perfil de hidrólisis de Poly(p-dioxanona), resina secada con PDS y los copolímeros finales tratados con calor de la presente invención

Ejemplo	Composición (% mol)	Forma y tamaño de la resina (n.º de piezas y peso total)	% cristal. mediante WAXD	¿Se produjo hidrólisis)	Semitiempo de hidrólisis, $t_{1/2}$ (horas)
1	64/36 Lac/Cap	Granular, 6 piezas, 96 mg	34	Sí	300
2A	72/28 Lac/Cap	Granular, 6 piezas, 96 mg	43	Sí	240
3A	74/26 Lac/Cap	Granular, 6 piezas, 97 mg	45	Sí	260
PDS	100 % PDO	Granular, 6 piezas, 97 mg	55	Sí	100

Es evidente a partir de la Tabla 2 que los copolímeros de la invención de los Ejemplos (1, 2A y 3A) mostraban todos ellos una velocidad de hidrólisis más lenta que el control del homopolímero de poly(*p*-dioxanona), a pesar del hecho de que exhibieron niveles más bajos de cristalinidad.

5 **Ejemplo 6**

Determinación de la longitud promedio de la secuencia de la cadena (ACSL) de los copolímeros de bloque segmentados de poli(L(–)-lactida-co-*epsilon*-caprolactona) segmentada

10 Los copolímeros descritos en los ejemplos 1, 2A, 2B, 3 A y 3B se sometieron a análisis RMN de ^{13}C (sistema de RMN de 400 MHz de Unityplus, Varian) para determinar experimentalmente una longitud promedio de la secuencia de la cadena, ACSL para bloques de caproilo y lactidilo (ACSL_{Cap} y ACSL_{LL}, respectivamente). Las asignaciones de picos y el análisis del método usados se basaron en el trabajo notificado anteriormente en una clase similar de copolímeros (Z. Wei et al. / Polymer 50 (2009) 1423–1429). Expuestas en la tabla 3 se encuentran las composiciones finales (relación molar de lactida /*epsilon*-caprolactona polimerizada), los valores de ACSL_{LL} y ACSL_{Ca}, los factores aleatorios para lactida y *epsilon*-caprolactona polimerizados, RF_{LL} y RF_{Cap}, respectivamente para los copolímeros finales de los ejemplos 1, 2A, 2B, 3A y 3B, así como algunos copolímeros comparativos de la técnica anterior. El copolímero comparativo X es un copolímero aleatorio preparado en fusión notificado por Wei et al. en 2009 (Z. Wei et al. / Polymer 50 (2009) 1423–1429); el copolímero comparativo Y es un copolímero aleatorio preparado en solución notificado por Vanhoorne, et al. en 1992 (Vanhoorne, et al. / Macromolecules 25 (1992) 37–44; y el copolímero comparativo Z es un copolímero de bloque preparado en fusión notificado por Baimark, et al. en 2005 (Journal of Materials Science: Materials In Medicine 16 (2005) 699–707).

Tabla 3
Datos de RMN de ^{13}C en los polímeros de la presente invención

Ejemplo	Composición final Lac/ ϵ -Cap (% mol)	ACSL _{LL}	ACSL _{Cap}	RF _{LL}	RF _{Cap}
1 (34 % crist.)	64/36	6,7	3,3	2,41	2,11
2 A (43 % crist.)	72/28	7,3	2,3	2,04	1,66
2B (43 % crist.)	74/26	7,4	2,2	1,92	1,63
3 A (45 % crist.)	74/26	11,1	3,1	2,89	2,29
3B (50 % crist.)	76/24	10,8	3,3	2,59	2,51
Comparativo Copolímero X (aleatorio)	64/36	4,6	2,4	1,66	1,54
Comparativo Copolímero Y (aleatorio)	70/30	5,1	2,2	1,53	1,54
Comparativo Copolímero z (de bloque)	79/21	8,2	2,3	1,72	1,82

50 Los datos de la Tabla 3 indican que para los ejemplos de la invención 1, 2A, 2B, 3 A, y 3B, las longitudes promedio de la secuencia de cadena, ACSL, para los bloques de caproilo y lactidilo (ACSL_{Cap} y ACSL_{LL}, respectivamente), son relativamente largos frente a los polímeros comparativos de composiciones similares. En la figura. 2 se muestran las proporciones relativas, en una base molar, de diversas combinaciones de secuencias de 3 miembros, 4 miembros y 5 miembros, específicamente CCC, LLCC, CCLL, LLCLL, LLLLC, CLLC, CLLLL y LLLLL. Una combinación de secuencia particularmente importante es la LLLLL de 5 miembros, ya que refleja la cantidad relativa de lactida cristizable en el copolímero, lo que da como resultado una mayor capacidad de cristalización y la consiguiente estabilidad dimensional de los artículos formados a partir del mismo.

60 Los factores de aleatoriedad para los bloques de lactidilo (RF_{LL}) de los ejemplos de la invención, como se muestra en la Tabla 3, son valores especialmente grandes. Que tienen parámetros de alto factor de aleatoriedad indica formación de bloques mucho más alta de las secuencias de lactida en las muestras de la invención que los ejemplos comparativos. Una consecuencia de que posee un alto nivel de formación de bloques en los copolímeros de la presente invención es la mejora de las velocidades de cristalización y, en última instancia, se mejorarán los niveles de cristalinidad, lo que conduce a mejores propiedades de la fibra.

65 Los novedosos copolímeros bioabsorbibles de la presente invención pueden extruirse en fusión usando medios

convencionales en fibras de monofilamento adecuadas para aplicaciones médicas; estas aplicaciones incluyen la fabricación de suturas quirúrgicas de monofilamento y mallas quirúrgicas. Los novedosos copolímeros bioabsorbibles de la presente invención pueden extruirse en fusión usando medios convencionales en fibras de multifilamento adecuadas para aplicaciones médicas; estas aplicaciones incluyen la fabricación de suturas quirúrgicas trenzadas y mallas quirúrgicas.

Se cree y se espera que los novedosos copolímeros bioabsorbibles de la presente invención y los novedosos dispositivos médicos hechos de tales copolímeros tengan numerosas ventajas. Las ventajas incluyen, entre otras, las siguientes: flexibilidad de las fibras resultantes; el perfil de retención de la resistencia a la rotura extendida; la capacidad de formar monofilamentos suaves con reacción tisular baja, valores bajos de extracción a través de tejido y arrastre de tejido bajo), buena moldeabilidad y estabilidad dimensional de los dispositivos moldeados. Los copolímeros se pueden hacer fácilmente en suturas absorbibles a largo plazo que tienen propiedades superiores, construcciones tanto monofilamento como trenzados.

Aunque esta invención se ha mostrado y descrito con referencias a realizaciones detalladas de la misma, los expertos en la técnica entenderán que se pueden realizar diversos cambios en forma y detalle de la misma sin apartarse del alcance de la invención abarcado por la invención reivindicada.

REIVINDICACIONES

1. Un copolímero segmentado semicristalino bioabsorbible que comprende el producto de reacción de:
 - (a) un prepolímero amorfo formado por polimerización del monómero de lactida y el monómero de *epsilon*-caprolactona en presencia de un iniciador, en el que la relación molar entre lactida y *epsilon*-caprolactona en el prepolímero está entre 45:55 y 30:70; y
 - (b) monómero de lactida.
2. El copolímero segmentado semicristalino bioabsorbible de la reivindicación 1, en el que el prepolímero se forma en presencia de una cantidad adecuada de un catalizador además del iniciador.
3. El copolímero segmentado semicristalino bioabsorbible de la reivindicación 1 o 2, en el que la viscosidad inherente del prepolímero está entre 0,5 y 1,5 dl/g, medido en una solución de 0,1 g/dl de HFIP a 25 °C.
4. El copolímero segmentado semicristalino bioabsorbible de la reivindicación 1 o 2, en el que la viscosidad inherente del polímero está entre 0,6 y 2,5 dl/g, medido en una solución de 0,1 g/dl de HFIP a 25 °C.
5. El copolímero segmentado semicristalino bioabsorbible de la reivindicación 1, en el que el iniciador es difuncional, opcionalmente en el que el iniciador difuncional es un diol.
6. El copolímero segmentado semicristalino bioabsorbible de la reivindicación 1, en el que el prepolímero está presente en la cantidad de 25 % en peso a 60 % en peso del copolímero final.
7. Una sutura que comprende el copolímero segmentado semicristalino bioabsorbible de la reivindicación 1.
8. La sutura de la reivindicación 7 que comprende una fibra de monofilamento, opcionalmente en la que la fibra monofilamento tiene un módulo de Young de menos de 350.000 psi.
9. La sutura de la reivindicación 7 que retiene la resistencia mecánica a 3 meses después de la implantación, 6 meses después de la implantación o 9 meses después de la implantación.
10. Un dispositivo médico bioabsorbible, comprendiendo dicho dispositivo médico el copolímero segmentado semicristalino bioabsorbible de la reivindicación 1.
11. El dispositivo médico de la reivindicación 10, en el que el dispositivo se selecciona del grupo que consiste en materiales textiles de reparación de tejido, anclajes de sutura, endoprótesis vasculares, implantes ortopédicos, mallas, grapas, chinchetas, elementos de sujeción y clips de sutura, en el que, opcionalmente, el material textil de reparación de tejido es un material textil no tejido producido por soplado en fusión o un material textil hilado electrostáticamente.
12. El dispositivo médico de la reivindicación 10, que comprende, adicionalmente, un agente antimicrobiano, en el que, opcionalmente, el agente antimicrobiano comprende triclosán.
13. Un dispositivo médico que comprende el copolímero segmentado semicristalino bioabsorbible de la reivindicación 1, en el que el dispositivo médico está moldeado por inyección y es deformable.
14. Un dispositivo médico que comprende el copolímero segmentado semicristalino bioabsorbible de la reivindicación 1, en el que el dispositivo médico es una microcápsula o una microesfera.
15. El dispositivo médico de la reivindicación 13 o 14, que comprende además un agente terapéutico.

FIG. 1.

Cinética de cristalización isotérmica medida mediante calorimetría diferencial de barrido de los copolímeros finales de los ejemplos 1 y 3A.

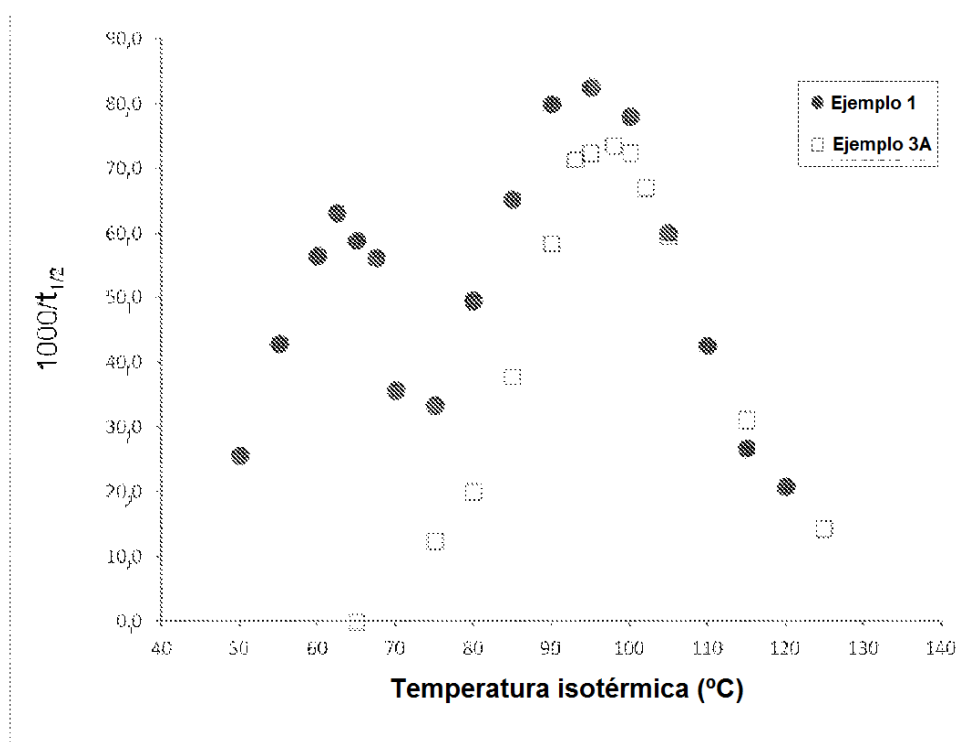


FIG. 2.

Histograma de los resultados de la distribución de la secuencia para los copolímeros de la invención finales de los ejemplos 1, 2A, 2B, 3A y 3B medidos mediante RMN de ^{13}C

